
ARTIGO ORIGINAL

Derrames pleurais de etiologia cardíaca

PAULA ALVES (1), HELENA MARQUES (1), C. GALVÃO LUCAS (2),
M. FERNANDA OLIVEIRA (3), M. JOÃO MARQUES GOMES (4)

Serviço de Pneumologia 4 do Hospital de Pulido Valente

Dir^a: Prof. Doutora M. João Marques Gomes

Departamento de Pneumologia: Dir. Prof. Doutor Ramiro Ávila

RESUMO

Apresenta-se um estudo retrospectivo de derrames pleurais de etiologia cardíaca, analisando-se as suas características clínicas e laboratoriais e a metodologia utilizada. A este propósito foi feita uma breve revisão sobre insuficiência cardíaca e derrame pleural.

Foram revistos 77 internamentos, correspondentes a 70 doentes com derrame pleural de etiologia cardíaca, internados no Serviço 4 de Pneumologia do Hospital de Pulido Valente (HPV), no período entre Janeiro de 1990 e Dezembro de 1993.

Analisaram-se os seguintes parâmetros: idade, hábitos tabágicos, factores precipitantes do internamento, doenças anteriores, terapêutica em ambulatório, sintomatologia e exame objectivo à entrada, avaliação cardiológica (observação, ecocardiograma, electrocardiograma), derrame pleural (volume drenado, classificação exsudado/transudado pelos critérios de Light), terapêutica no internamento, estado à saída e duração do internamento.

Verificou-se que a média etária acima dos 70 anos, o predomínio de patologia cardiovascular anterior ao internamento bem como o modo de apresentação clinicoradiológico e a evolução no internamento

(1) Interna do Internato Complementar de Pneumologia do Hospital de Pulido Valente (HPV)

(2) Assistente Hospitalar de Pneumologia. Serv. de Pneumologia 4 do HPV

(3) Assistente Hospitalar Graduado. Serv. de Pneumologia 4 do HPV

(4) Chefe de Serviço de Pneumologia. Prof. Associada de Pneumologia. Serv. de Pneumologia 4 do HPV e FCML

Recebido para publicação: 96.5.2

Aceite para publicação: 96.5.24

estão de acordo com o diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva (ICC).

A bioquímica do líquido pleural revelou-se um elemento perturbador do diagnóstico, contribuindo também para a elevada duração do internamento constatada - 21 ± 3 dias. Sendo a demora média dos resultados da bioquímica de 7 dias, os transudados só foram identificados tardiamente após a admissão e a grande prevalência de exsudados levou à inevitável exclusão de outras patologias.

INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) é um estado fisiopatológico no qual uma anomalia da função cardíaca é responsável pela falência de acção de bomba do coração.

As manifestações clínicas de insuficiência cardíaca (IC) variam muito, podendo simular outros quadros e estão na dependência de uma grande variedade de factores.

Framingham (2) propôs critérios clínicos para o diagnóstico de insuficiência cardíaca, considerando 9 critérios *major* e 7 critérios *minor*, podendo a perda ponderal em resposta à terapêutica ser considerado como *major* ou como *minor* (Quadro I).

Quadro I
Critérios de Framingham

Critérios major	Critérios minor
<ul style="list-style-type: none"> • Dispneia paroxística nocturna ou ortopneia • Ingurgitamento jugular • Fervores • Cardiomegália • Edema pulmonar agudo • Galope (S 3) • Pressão venosa aumentada > 16 cm H₂O • Tempo circulatório > 25 segundos • Refluxo hepato-jugular 	<ul style="list-style-type: none"> • Edemas membros inferiores • Tosse nocturna • Dispneia de esforço • Hepatomegália • Derrame pleural • Capacidade Vital reduzida a 1/3 do máximo • Taquicardia (FC > 120 minuto)
Critério major ou minor <ul style="list-style-type: none"> • perda ponderal > 4,5 Kg em 5 dias, como resposta à terapêutica 	

Segundo este autor, o diagnóstico estabelece-se quando estão presentes, pelo menos, 2 critérios *major* ou 1 *major* e 2 *minor*.

As causas de IC podem dividir-se em três categorias (2) (Quadro II). Existem 2 teorias para explicar o

Quadro II
Causas

Subjacentes	<ul style="list-style-type: none"> • alterações estruturais - congénitas ou adquiridas - dos vasos coronários e periféricos, pericárdio, miocárdio ou válvulas cardíacas • insuficiência miocárdica ou coronária
Metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> • alterações metabólicas ou bioquímicas
Precipitantes	<ul style="list-style-type: none"> • redução inapropriada da terapêutica • arritmias - fibrilhação auricular • infecção - infecção respiratória • excessos físicos, emocionais ou ambientais - ambiente quente e húmido • inflamação ou infecção cardíaca • doença concomitante • drogas cardiodepressoras - álcool, β-bloqueantes, antiarrítmicos, verapamil • citostáticos - adriamicina, ciclofosfamida • retentores de sal - estrogénios, androgénios, glucocorticoides, AINES • situações de alto débito

desenvolvimento da insuficiência cardíaca (2): Segundo James Hope (1832), quando o ventrículo falha na sua função de bomba, o sangue acumula-se a montante, aumentando a pressão na aurícula e no sistema venoso-teoria "backward". Para que o débito cardíaco se mantenha, ocorre aumento do volume e da pressão telediastólicos ventriculares, do volume e pressão auriculares, contracção mais vigorosa da aurícula (lei

de Starling), aumento da pressão no leito capilar e venoso a montante e transudação de fluídos do leito capilar respectivo para o espaço intersticial- pulmões, fígado, tecido subcutâneo e cavidades serosas.

Segundo a teoria "forward" (Mackenzie - 1840), os sintomas de insuficiência cardíaca são devidos à diminuição do débito cardíaco, com redução da perfusão dos órgãos vitais: cérebro (confusão mental), músculo esquelético (fraqueza muscular) e rins com retenção de água e sódio. Esta provoca aumento de fluido extracelular que conduz à insuficiência cardíaca e à congestão de órgãos e tecidos.

Na prática, sabe-se que na maioria dos doentes com ICC crónica intervêm ambos os mecanismos.

DERRAME PLEURAL

O derrame pleural (DP) é comum numa variedade de patologias. Embora em muitos casos o diagnóstico etiológico possa ser estabelecido sem dificuldade, nem sempre assim acontece e apesar de procedimentos diagnósticos extensos, a causa permanece indefinida em 3-20% das situações (10,12,16,17).

O mecanismo pelo qual o líquido pleural se forma foi equacionado por Starling (16), estando resumido na seguinte fórmula:

$$FM = K [(HP_c - HP_{if}) - (COP_c - COP_{if})]$$

FM - movimento do líquido; K - coeficiente de filtração das membranas capilares pleurais; HP - pressão hidrostática; COP - pressão coloidosmótica; c - capilar; if - fluido intersticial.

Habitualmente o derrame pleural é classificado em exsudado ou transudado de acordo com as suas características bioquímicas.

O transudado ocorre quando os mecanismos de formação e reabsorção do líquido pleural estão alterados por redução da pressão coloidosmótica do plasma ou aumento da pressão hidrostática sistémica ou pulmonar, ou quando o líquido passa da cavidade peritoneal para a pleural, por defeitos do diafragma ou dos vasos linfáticos. Nestas situações a superfície pleural não está envolvida no processo patológico. São

exemplos destes mecanismos os derrames pleurais de ICC, cirrose hepática, insuficiência renal crónica e hipoproteínemia de outras causas (5-7,18).

O exsudado resulta da inflamação ou outra alteração da superfície pleural, com alteração da permeabilidade capilar ou da redução da clearance proteica por alteração do sistema linfático pleural. São exemplos de exsudados os derrames pleurais na tuberculose, pneumonias, neoplasias, enfartes pulmonares, pancreatite, etc (5-7,18).

Na prática clínica, a causa mais comum de derrame pleural é a ICC (15). Alguns autores demonstraram que mais de 50% dos doentes com ICC apresentavam derrame pleural (8). É geralmente bilateral e quando unilateral é quase sempre à direita (2-3).

O diagnóstico de derrame pleural requer uma história clínica e um exame objectivo cuidados. A radiografia convencional, mesmo com decúbito lateral, pode falhar na detecção de derrames pleurais de pequenas dimensões. A sensibilidade é de 100% se o líquido pleural for superior a 500 ml (1).

A ecografia tem 100% de sensibilidade se o volume de líquido exceder 100 ml, podendo detectar derrames menos volumosos de 5 a 10 ml. A ecografia é também muito útil nos derrames pleurais loculados (1).

A TAC torácica é mais sensível do que a radiografia convencional e a ecografia na distinção entre líquido e espessamento pleural (1).

Segundo o *American Health and Public Policy Committee* (6), constitui "indicação para toracentese diagnóstica a presença de qualquer derrame pleural de causa desconhecida. Uma excepção deverá ser um doente com claras manifestações de falência ventricular esquerda recorrente. Nestas circunstâncias, uma tentativa de terapêutica diurética pode preceder a consideração de toracentese".

A toracentese inicial nos doentes com ICC e derrame pleural está indicada nas seguintes situações: febre, dor torácica pleurítica, derrame unilateral ou de grande dimensão e inexistência de cardiomegalia na radiografia do tórax (4).

A classificação correcta em exsudado ou transudado é importante.

Light e cols. (7), propuseram como critérios para a

identificação de exsudado, uma relação entre as proteínas do líquido pleural e as do soro superior a 0,5, uma relação entre a LDH do líquido pleural e a LDH sérica superior a 0,6 e uma LDH do líquido pleural superior a 2/3 do limite superior do valor normal do LDH sérico.

Segundo estes autores, a presença de pelo menos um destes critérios garante tratar-se de um exsudado com uma especificidade de 99% e uma sensibilidade de 98% (9).

Em estudos prospectivos recentes, utilizando os critérios de Light e colaboradores, a sensibilidade para os exsudados permaneceu alta, superior a 95%, mas a especificidade não ultrapassou os 78%, condicionando intervenções diagnósticas invasivas indesejáveis em mais de 20% - 30% dos transudados (5,13,14,18).

Peterman and Speicher (11), estudaram 495 doentes e em 57 com ICC e sem outra causa de derrame pleural, 33% tinham, segundo os critérios de Light, um exsudado.

Na opinião de alguns autores, um transudado poderá dar lugar a um "pseudo-exsudado" nas fases iniciais do tratamento da falência cardíaca com diuréticos (1-4,13). O aumento da concentração de proteínas no líquido pleural, durante a terapêutica diurética, poderá acontecer devido a uma maior clearance de água e electrólitos do que de moléculas proteicas que são maiores e se movem mais lentamente. Por outro lado, com o tratamento da IC, há redução da congestão hepática com redução da LDH sérica e alteração da relação LDH líquido pleural/LDH sérico (4). No entanto, Shinto e cols. (15), num trabalho recente, concluíram que não é comum um transudado por ICC desenvolver características de exsudado com a diurese rápida. Assim, o efeito da terapêutica diurética nas características bioquímicas do líquido pleural permanece controverso.

Como nenhum teste ou série de testes provou, até hoje, ser completamente fiável e porque os exsudados requerem estudos diagnósticos exaustivos, na maioria dos casos com recurso a técnicas invasivas, têm-se procurado novos parâmetros laboratoriais, com vista a maior eficácia diagnóstica.

A concentração de colesterol, de albumina e de

bilirrubina no líquido pleural, mostraram alta especificidade em vários estudos, pelo que são propostos como alternativas aos critérios clássicos (13). Valdés e cols. (18) e Hamm e cols. (5), concluíram nos seus trabalhos que o colesterol no líquido pleural tem grande valor na diferenciação entre exsudado e transudado e deveria ser incluído na avaliação laboratorial de rotina. Valdés e cols. (18), verificaram ainda que em todos os transudados e em 9% dos exsudados, o valor do colesterol era inferior a 55 mg/dl. Com este limite, o colesterol no líquido pleural tinha uma sensibilidade de 91 % e uma especificidade de 100% para o diagnóstico de exsudado. Por seu lado, Meisel e cols. (9) verificaram que uma razão bilirrubina líquido pleural/bilirrubina sérica, superior a 0,6 indica fortemente um exsudado. Roth e cols. (14) usaram o gradiente de albumina (soro - líquido pleural) para a classificação dos derrames pleurais: gradiente inferior ou igual a 1,2 g/dl seria exsudado; superior a 1,2 g/dl, seria transudado. Verificaram uma especificidade de 100% e uma sensibilidade de 92%. Este estudo mostrou que o gradiente de albumina pode ser útil especialmente nos casos de ICC tratados com diuréticos (14).

Apesar destes autores terem demonstrado bons resultados com a utilização de parâmetros alternativos, Romero e cols. concluíram que os critérios de Light são, ainda, os que para além de alta sensibilidade, apresentam maior especificidade na distinção entre transudado e exsudado. Mas, devido à grande variabilidade de resultados laboratoriais existente de um laboratório para o outro, estes autores advogam a adopção de "valores limiar" adaptados às características de cada laboratório. Assim, utilizaram, no seu estudo, os "critérios de Light modificados" que lhes permitiu obter uma maior especificidade (93%) sem perda significativa da sensibilidade (94%) (13).

Na presença de um transudado, exames adicionais do líquido pleural, tais como exames bacteriológicos ou citológicos, e, procedimentos locais invasivos como a biópsia pleural não têm valor diagnóstico, podendo mesmo originar falsos resultados, e aumentam o custo do mesmo (6).

Com excepção do exame citológico para pesquisa de células neoplásicas a contagem celular no líquido

pleural tem pouco valor diagnóstico (6).

A biópsia pleural só está indicada nos derrames pleurais secundários a patologia da pleura, situações essas normalmente acompanhadas de derrames exsudativos, constituindo a sua maior indicação diagnóstica (6,13).

EXPERIÊNCIA PESSOAL

A constatação de um número significativo de internamentos em Pneumologia para esclarecimento da etiologia de derrames pleurais em doentes com clínica de insuficiência cardíaca descompensada, a ocorrência de exsudados neste contexto, e, nalguns casos, tempos de internamento elevados, apontava para a necessidade de uma avaliação global destes internamentos. Assim, propusemo-nos realizar um estudo com o objectivo de analisar as características clínicas e laboratoriais dos derrames pleurais de etiologia cardíaca, a metodologia diagnóstica utilizada e o seu comportamento bioquímico.

• MATERIAL E MÉTODOS

Foi feito um estudo retrospectivo dos doentes com o diagnóstico final de derrame pleural de etiologia cardíaca, após exclusão de outras causas etiológicas para o envolvimento pleural, nomeadamente a presença de tuberculose, neoplasia ou infecção, através de exames histológicos e citológicos da pleura e líquido pleural bem como de exames bacteriológicos.

Foram revistos 77 internamentos, correspondendo a 70 doentes, internados no Serviço de Pneumologia 4 do Hospital de Pulido Valente, no período compreendido entre Janeiro de 1990 e Dezembro de 1993.

Em 83% dos casos o derrame pleural foi contextualizado no diagnóstico final de I.C.C.

• RESULTADOS

Da população estudada, 43 doentes eram do sexo

masculino e 34 do sexo feminino, com idade média de 72 ± 11 anos.

O diagnóstico final do internamento foi de ICC em 64 doentes. Nos restantes foi de derrame pleural associado a: hipertensão arterial - 3 doentes, cardiopatia isquémica - 2 doentes, cardiomiopatia hipertensiva - 3 doentes, fibrilhação auricular - 2 doentes, insuficiência mitral - 1 doente, status pós-pacemaker - 1 doente, doença aórtica - 1 doente.

Na história pregressa verificámos a existência de antecedentes muito variados, pelo que os apresentamos no Quadro III.

Quadro III
Antecedentes

Hábitos tabágicos	<ul style="list-style-type: none"> • não fumadores - 41 • fumadores - 14 • ex fumadores - 16
Patologia cardiovascular - 46 doentes	<ul style="list-style-type: none"> • hipertensão arterial - 31 • angor pectoris - 11 • arritmias - 9 • enfarto agudo miocárdio - 7 • insuficiência mitral - 7 • acidente vascular cerebral - 6 • embolia pulmonar - 2
Patologia respiratória - 34 doentes	<ul style="list-style-type: none"> • doença pulmonar obstrutiva crónica - 20 • tuberculose pulmonar - 10 • tuberculose pleural - 4 • pneumonia - 2 • neoplasia pulmão - 2
Outras patologias - 24 doentes	<ul style="list-style-type: none"> • diabetes mellitus - 21 • neoplasia - 9 • úlcera péptica - 2
Terapêutica no ambulatório	<ul style="list-style-type: none"> • nitratos - 21 • diuréticos - 19 • inibidores ECA - 12 • antidiabéticos orais - 10 • xantinas - 7 • β_2 miméticos inalados - 4 • corticosteroides inalados - 2 • corticosteroides sistémicos - 1

As causas precipitantes da descompensação cardíaca encontradas nos 77 internamentos analisados foram diversas (Gráfico 1).

Gráfico 1
FACTORES PRECIPITANTES

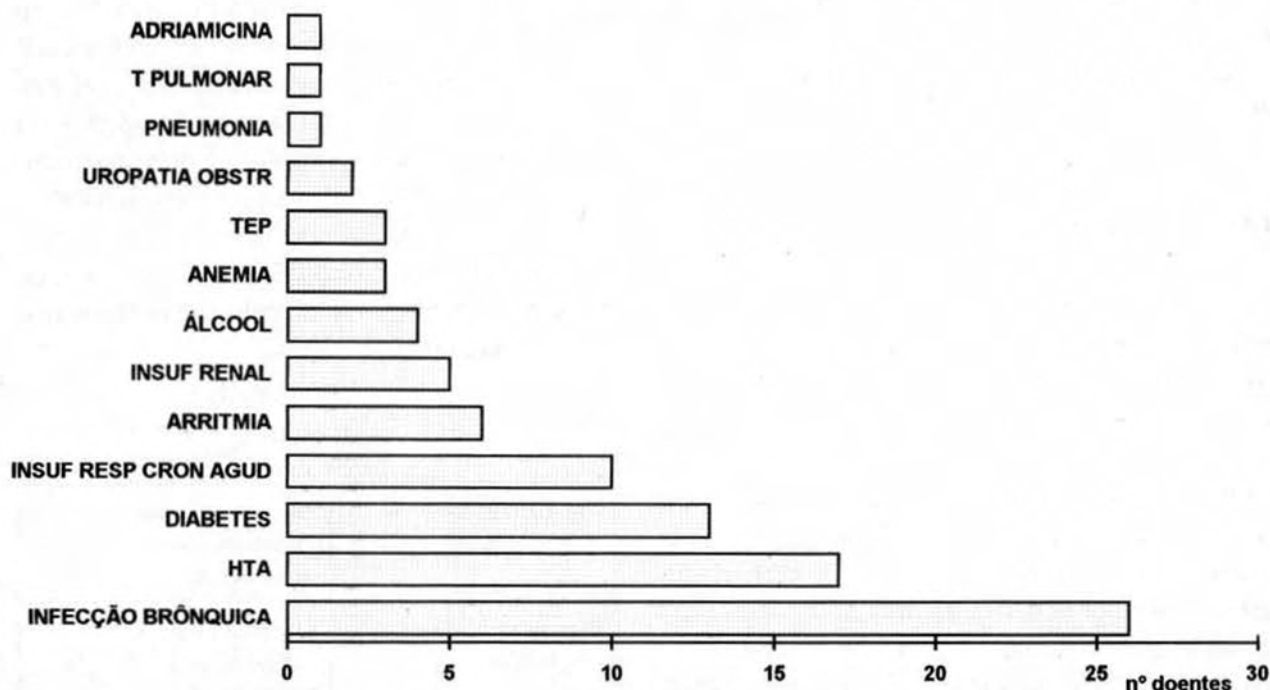


Gráfico 2
SINTOMATOLOGIA

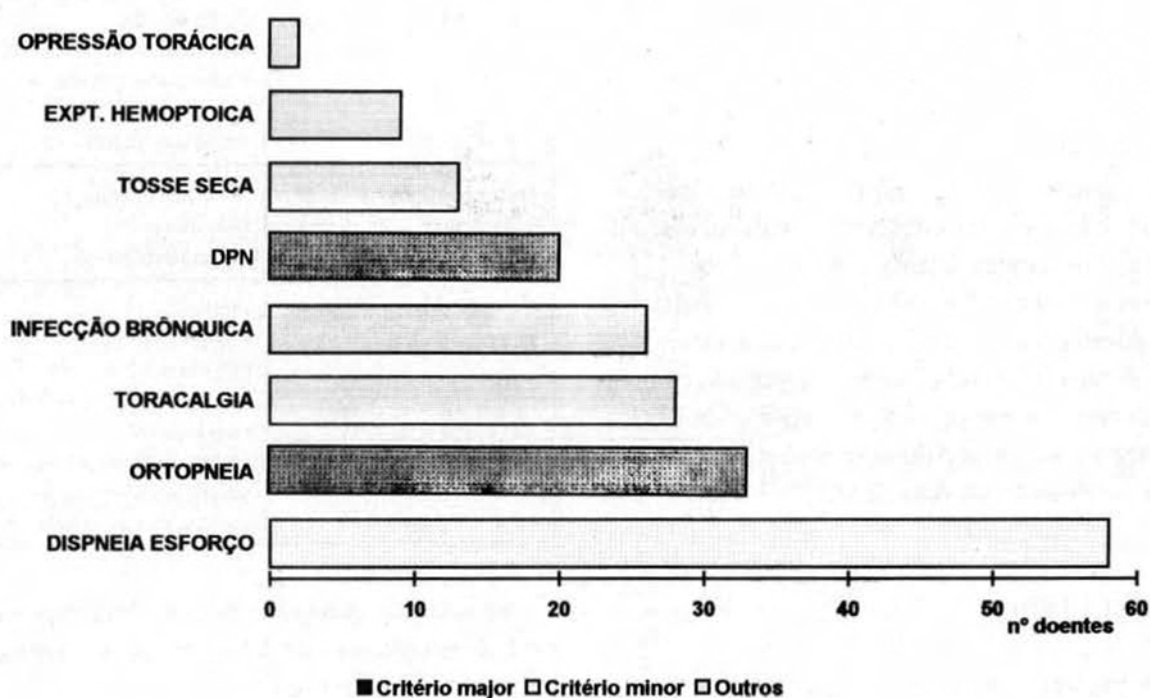
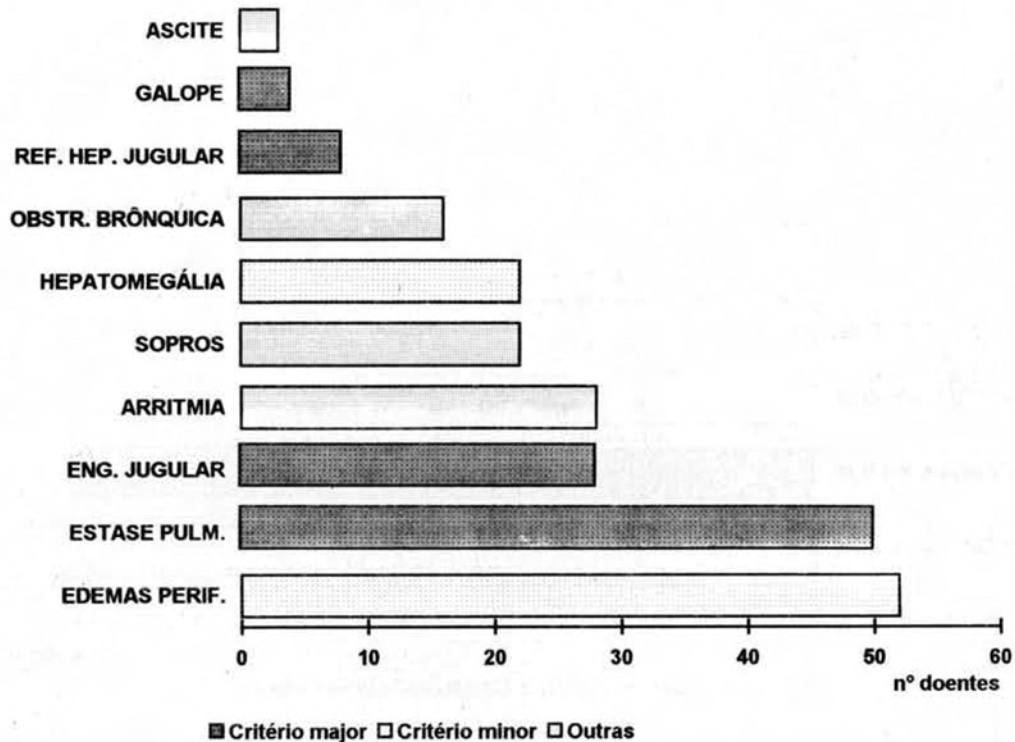


Gráfico 3
EXAME OBJECTIVO



O início da sintomatologia foi insidioso na maioria dos doentes, sendo os sintomas mais frequentes a dispneia de esforço e a ortopneia, ocorrendo dispneia paroxística nocturna em 20 doentes. Em 26 existia clínica de infecção respiratória (Gráfico 2).

A maioria dos doentes, no exame objectivo à entrada, apresentava clínica de I.C.C. descompensada, isto é, edemas periféricos, sinais de estase à auscultação pulmonar, engurgitamento jugular, refluxo hepatojugular e/ou hepatomegalia (Gráfico 3).

Em 78% dos doentes o derrame pleural era bilateral ou lateralizado à direita: em 38 era bilateral, em 22 localizado à direita e em 17 à esquerda.

Em quase todos os doentes - 92% - existiam sinais radiográficos de cardiomegalia.

Verificaram-se sinais de inversão venosa em 44 doentes, imagens algodonosas em 38, alterações da aorta em 26 (calcificada - 16; dilatada - 7; ambas as alterações - 3) e sinais de hipertensão pulmonar em 8 (Gráfico 4).

Havia registo de observação cardiológica em 47 doentes, electrocardiograma em 48 e em 34 ecocardiograma (Gráfico 5).

Dos electrocardiogramas, 96% apresentavam alterações: em 29 existia fibrilhação auricular e outras perturbações do ritmo e em 17 sinais de isquémia e/ou sobrecarga. Existiam alterações ecocardiográficas em 88% dos casos em que foi efectuado: 23 doentes tinham sinais ecográficos de valvulopatia, 16 dilatação das cavidades esquerdas, 11 tinham má função ventricular esquerda, 5 derrame pericárdico, 4 dilatação das cavidades cardíacas bilateralmente, 3 dilatação das cavidades direitas e num doente havia má função ventricular bilateral.

Foram realizadas 56 toracocenteses, sendo muito variável o volume de líquido aspirado. Em 22 doentes foi drenado um volume inferior a 1000 cc, em 4 doentes o volume drenado foi igual ou superior a 2000 cc; em 24 drenou-se um volume intermédio; em 5 doentes desconhece-se o volume drenado e num caso a toracocentese foi branca.

Gráfico 4
ALTERAÇÕES RADIOLÓGICAS

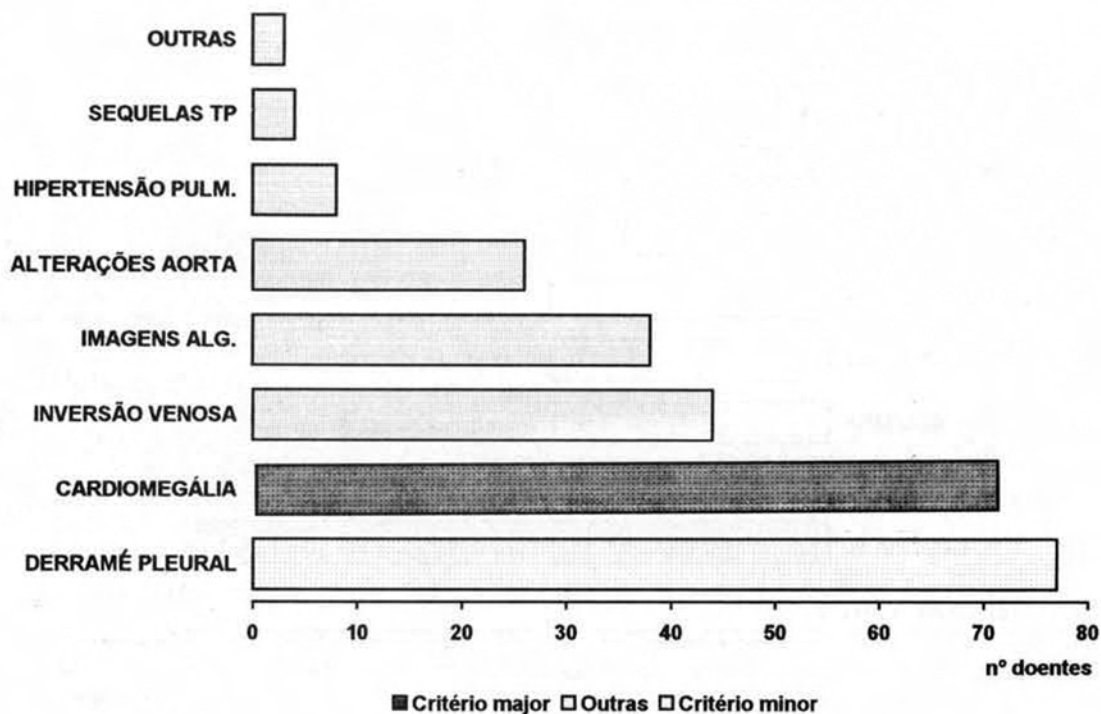
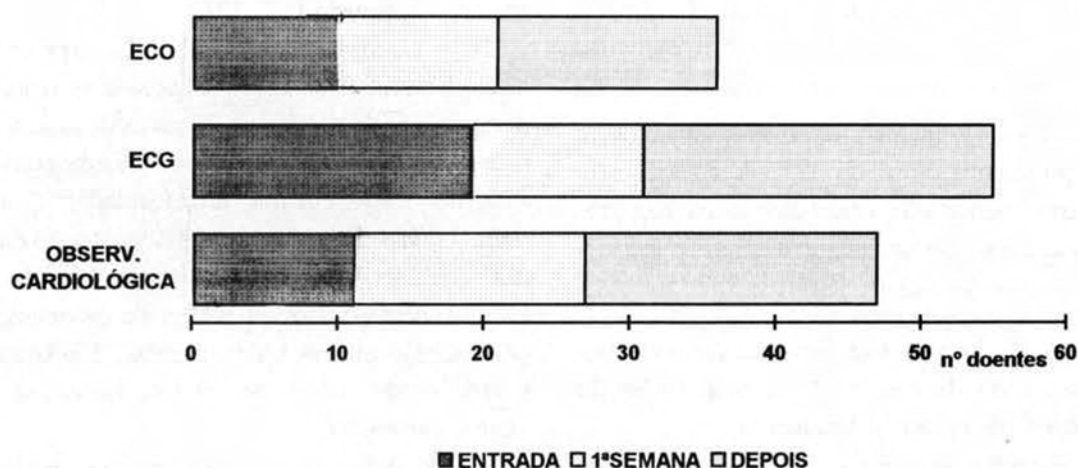


Gráfico 5
AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA



Classificaram-se os derrames pleurais, pelos critérios de Light (Gráfico 6) tendo-se encontrado exsudado em 23 doentes (41 %), transudado em 19 (34%), não tendo sido possível classificá-los em 14 casos (25%).

A demora média na obtenção dos resultados da bioquímica do líquido pleural foi de 7 ± 4 dias (1-14).

Sessenta e oito doentes (88%) melhoraram, 2 pioraram, 2 mantiveram o mesmo estado e 4 faleceram, tendo a duração média do internamento sido alta:

Gráfico 6
CRITÉRIOS DE LIGHT

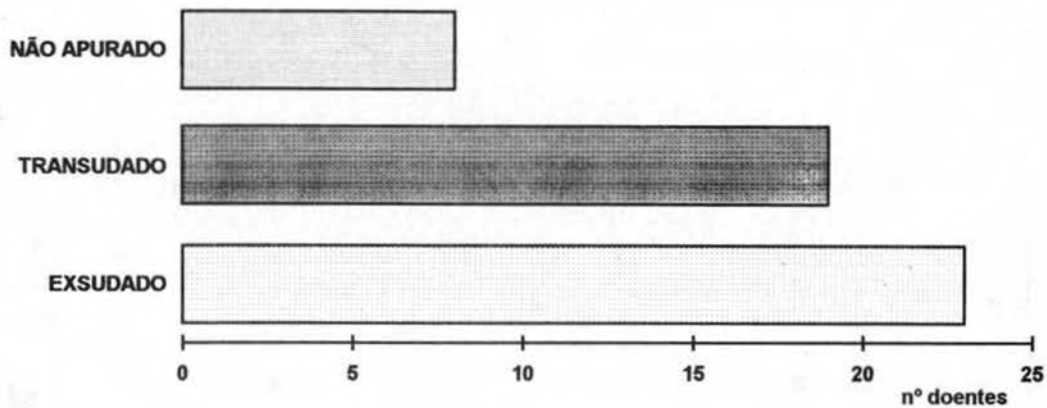
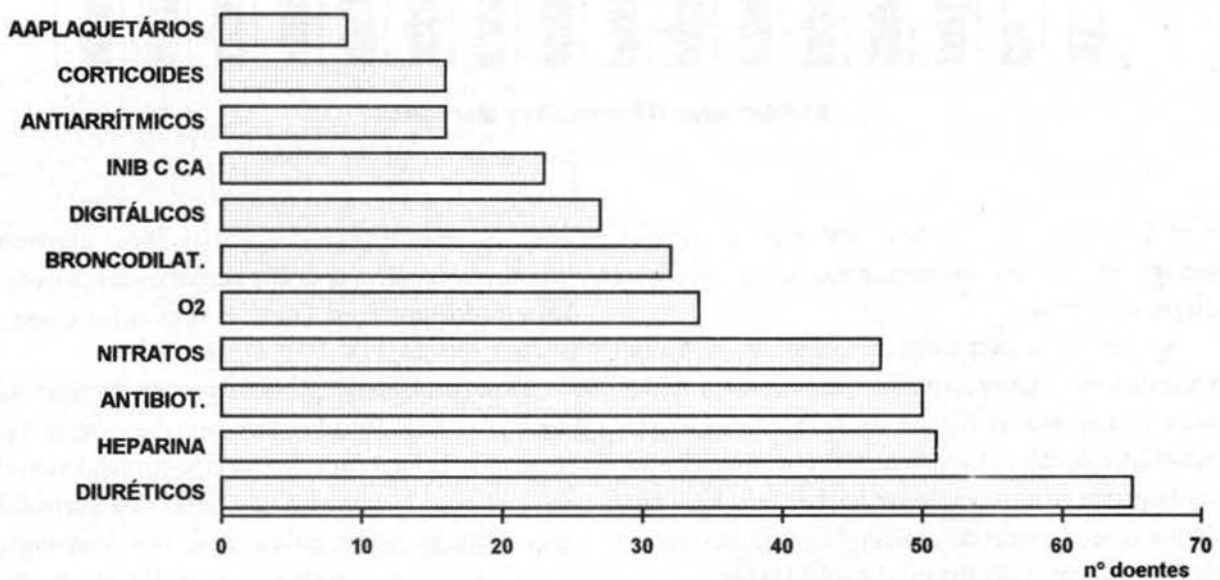


Gráfico 7
TERAPÊUTICA DO INTERNAMENTO



21±13 dias (2-68).

Das terapêuticas efectuadas (Gráfico 7) destaca-se a diurética em 84% dos internamentos.

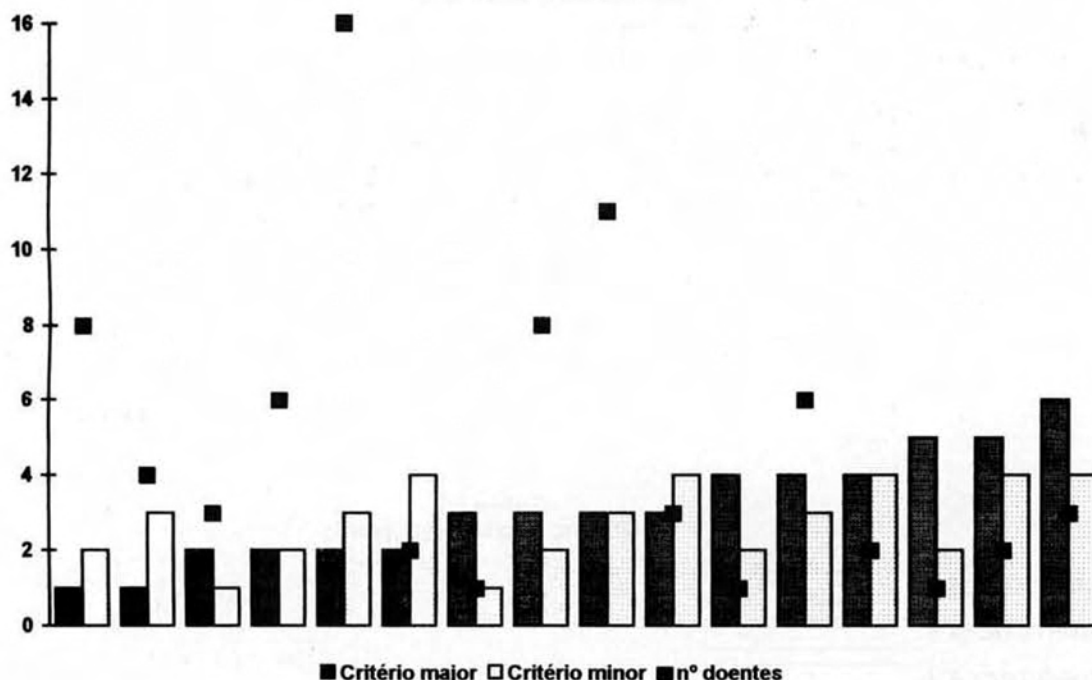
Analisando as características clínicas, laboratoriais e radiológicas encontradas à entrada no Serviço de Urgência, verifica-se que todos os doentes estudados nesta revisão tinham critérios de I.C.C de acordo com Framingham, apresentando a maioria um score elevado: a maioria apresentava mais de 2 critérios *major* e mais de 2 critérios *minor* (Gráfico 8).

• CONCLUSÕES

Nos 77 internamentos analisados tinham sido excluídas outras causas de derrame pleural, recorrendo à clínica e a meios complementares de diagnóstico, tendo sido em 83% dos internamentos, contextualizado no diagnóstico final de Insuficiência Cardíaca Congestiva.

A média etária superior a 70 anos, o predomínio de patologia cardiovascular nos antecedentes assim como

Gráfico 8
CRITÉRIOS FRAMINGHAM



o modo de apresentação clínico-radiológico e factores precipitantes do internamento estão de acordo com o diagnóstico final.

Apesar de à entrada todos os doentes apresentarem, segundo Framingham, critérios que permitiam estabelecer o diagnóstico clínico de I.C.C., apenas uma minoria de doentes efectuou ecocardiograma, electrocardiograma ou observação cardiológica nas primeiras 24 horas, tendo o derrame pleural constituído motivo de internamento para diagnóstico diferencial.

Com uma demora média de 7 dias, a bioquímica do líquido pleural não permitiu uma selecção dos transudados à entrada, possibilitando uma outra orientação de internamento. Por outro lado, a elevada percentagem de exsudados conforme os critérios propostos por Light, implicou a execução de outros exames diagnósticos - ADA, biópsia pleural, citologias líquido pleural e bacteriologia, com o consequente prolongamento dos tempos de internamento e recurso mais tardio às técnicas do foro cardiológico.

Pelos critérios de Light, o nosso estudo revelou uma alta percentagem de exsudados - 41% - e apenas

34% de transudados. Em trabalhos anteriores, encontra-se também uma alta percentagem de exsudados em doentes com I.C.C. e sem outra causa de derrame pleural (11).

De notar que em 25% dos casos os derrames não puderam ser classificados, a maioria das vezes por não dispormos da totalidade dos parâmetros requeridos no plasma e líquido pleural, o que demonstra a dificuldade com que na prática muitas vezes nos deparamos.

Não foi possível explicar a causa de tantos exsudados no nosso estudo, não se tendo encontrado correlação com a terapêutica diurética como alguns autores defendem e como era nossa convicção, pelo que consideramos útil rever os critérios de Light conforme tem vindo a ser sugerido na literatura (5,9,11,13,14,18).

Assim, pensamos ser pertinente estudar a utilização de "critérios de Light modificados", ou seja, com a adopção de "valores limiar" adaptados ao nosso laboratório, tal como preconizado por Romero e cols. (13) e o uso de parâmetros alternativos, nomeadamente, a concentração de colesterol (5,18), albumina (14) e bilirrubina no líquido pleural (9).

BIBLIOGRAFIA

1. BARTTER T, SANTARELLI R, AKORS S, PRATTER M., - The evaluation of pleural effusion. - *Chest* 1994;106: 209-14.
2. BRAUNWALD E, GROSSMAN W, - Clinical Aspects of Heart Failure in Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. - 1992, 4th Ed., p. 444-62, WB Saunders Company.
3. CHAKKO S, - Pleural effusion in congestive heart failure. - *Chest editorials*, September 1990, vol. 98, n°3: 521.
4. CHAKKO S, CALDWELL SH, SFORZA PP, - Treatment of congestive heart failure. Its effect on pleural fluid chemistry. - *Chest* 1989; 95: 798-802.
5. HAMM H, BROHAN U, BOHMER R, MISSMAHL HP, - Cholesterol in pleural effusions. - *Chest*, August 1987; 92: 296-302.
6. Health and Public Policy Committee, American College of Physician; Philadelphia, Pennsylvania. - Diagnostic thoracentesis and pleural biopsy in pleural effusions. - *Annals of Internal Medicine*, Nov.1985; vol.103, n 5: 799-802.
7. LIGHT RW, MACGREGOR IM, LUCHSINGER PC, BALL JR, - Pleural effusions: The diagnostic separation of transudates and exsudates. - *Annals of Internal Medicine*, 1972; 77: 507-13.
8. LOGUE RB, ROGERS JV, GAY BB, - Subtle roentgenographic signs of left heart failure. - *Am Heart. J.*,1963; 65: 464-73.
9. MEISEL S, SHAMISS A, THALER M, NUSSINOVITCH N, ROSENTHAL T, - Pleural fluid to serum bilirubin concentration ratio for the separation of transudates from exsudates. - *Chest*, July 1990; 98:141-4.
10. OLIVEIRA F, DINIZ A, TABORDA J, FERNANDES L, BANHA G, ÂMBAR A, PINA J,- Derrames pleurais: experiência de um Serviço de Pneumologia. - *Boletim H. P. V.*, 1987; vol I, 71-8
11. PETERMAN TA, SPEICHER CE, - Evaluating pleural effusions: a two stage laboratory approach. - *JAMA*,1984; 252:1051-3.
12. RIFES G, HENRIQUES J, LUCAS CG, OLIVEIRA F, GOMES MJM, - Derrames pleurais. Revisão clínica e diagnóstica de 100 casos. - *Jornal do Médico*,1984, 691-695
13. ROMERO S, CANDELA A, MARTIN C, HERNANDEZ L, TRIGO C, GIL J, - .Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates from exsudates.*Chest*, August 1993;104: 399-404.
14. ROTH BJ, O'MEARA TF, CRAGUN WH, - The serum-effusion albumin gradient in the evaluation of pleural effusions. - *Chest*, September 1990; 98: 546-9.
15. SHINTO RA, LIGHT RW, - Effects of diuresis on the characteristics of pleural fluid in patients with congestive heart failure. - *The American Journal of Medicine*, March 1990; vol. 88: 230-4.
16. STOREY DD, DINES D, COLES DT, - Pleural effusion, a diagnostic dilemma.*JAMA*, Nov. 8,1976; Vol. 236, n 19: 2183-6.
17. TELO L, PESTANA E, OLIVEIRA F, LOURENÇO I, NUNES CC, PINA J, SOUSA S, - Adenosina-deaminase no líquido pleural. Um novo marcador biológico. - *Boletim H. P. V.*,1987; volII,125-129.
18. VALDÉS L, POSE A, SUAREZ J, GONZALEZ-JUARATEY JR, SARANDESES A, SAN JOSÉ E, DOBAÑA JMA, SALGUEIRO M, SUAREZ JRR, - Cholesterol: a useful parameter for distinguishing between pleural exsudates and transudates. - *Chest*, May 1991; 99:1097-102.